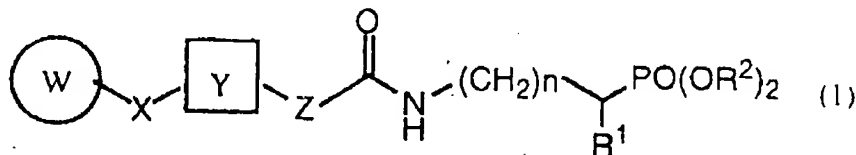




<p>(51) 国際特許分類6 C07F 9/572, 9/58, 9/6503, 9/6509, 9/6539, 9/6541, 9/6558, 9/6561, A61K 31/66</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/15645</p> <p>(43) 国際公開日 2000年3月23日 (23.03.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04913</p> <p>(22) 国際出願日 1999年9月10日 (10.09.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/258841 1998年9月11日 (11.09.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 河野靖志 (KONO, Yasushi) [JP/JP] 〒323-0820 栃木県小山市西城南5-30-8 Tochigi, (JP) 澤田孝之 (SAWADA, Takayuki) [JP/JP] 〒331-0043 埼玉県大宮市大成町3丁目510番地5 Saitama, (JP) 野村昌弘 (NOMURA, Masahiro) [JP/JP] 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼6095 B203 Tochigi, (JP) 高橋雪絵 (TAKAHASHI, Yukie) [JP/JP] 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼5982-1 Tochigi, (JP) 津吹 猛 (TSUBUKI, Takeshi) [JP/JP] 〒329-0206 栃木県小山市東間々田1-18-11 Tochigi, (JP)</p>		<p>迫江康彦 (SAKOE, Yasuhiko) [JP/JP] 〒323-0021 栃木県小山市稲葉郷750-3 Tochigi, (JP) 栗山和彦 (KURIYAMA, Kazuhiko) [JP/JP] 〒329-0214 栃木県小山市乙女1-7-16 Tochigi, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi) 〒102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビル7階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: PHOSPHONIC ESTER DERIVATIVES AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 ホスホン酸エステル誘導体及びその製造法</p> <div data-bbox="178 997 1047 1133"> </div> <p>(1)</p> <p>(57) Abstract Phosphonic ester derivatives represented by general formula (1) and pharmacologically acceptable salts thereof having an activity of inhibiting a bond between cell adhesion molecules and thus being useful as immunosuppressants, anti-inflammatory agents, antiallergic agents and cancerous metastasis inhibitors.</p>		

本発明は細胞接着分子間の結合阻害活性を有し、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、癌転移抑制剤として有用なホスホン酸エステル誘導体及びそれらの製造法を提供するもので、一般式(1)



で表されるホスホン酸エステル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TZ タンザニア
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BY ベラルーシ	HR クロアチア	MK マケドニア	TR トルコ
CA カナダ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CC ココ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	IE アイルランド	MR モリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴェトナム
CN 中国	IT イタリア	NL オランダ	YU 南スラビア
CR コスタ・リカ	JP 日本	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KG キルギスタン	PL ポーランド	
CZ チェコ	KR 韓国	PT ポルトガル	
DE ドイツ		RO ルーマニア	
DK デンマーク			

明 細 書

ホスホン酸エステル誘導体及びその製造法

技術分野

本発明は、細胞接着分子間の結合阻害活性を有し、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、癌転移抑制剤として有用なホスホン酸エステル誘導体及びそれらの製造法に関する。

背景技術

免疫反応や炎症反応において、血管内皮細胞と白血球との接着は極めて重要な過程をしめている（Mebio, No.5, Vol.10, (1993)）。この接着に関与する血管内皮細胞側の主な接着分子には、ICAM-1、VCAM-1、E-セ렉チン、P-セ렉チンなどが報告されており、各接着分子の発現は炎症が惹起されてからの時間によって異なっている（診断と治療、83巻、1164、（1995）、Springer Semin Immunopathol, Vol.11, 163, (1989), Cell, Vol.76, 301 (1994)）。即ち、炎症が惹起されてから5～30分後（即時）に発現のピークを示し以後発現が低下するものとしてP-セ렉チンが、また2～6時間（早期）で発現のピークを示し以後発現が低下するものとしてはE-セ렉チンが、さらに12～48時間後（晩期）に発現のピークを示すものとしてICAM-1、VCAM-1がある。なかでも晩期に多量に発現するICAM-1、VCAM-1を介した白血球との接着は最も強固であり、実際の各種疾患においても、これら2つの接着分子が重要な役割を果たしているとされている。従って、炎症時に中心的役割をなすICAM-1、VCAM-1といった接着分子を介した接着を阻害することができれば、慢性

関節リウマチ、腎炎、変形性膝関節炎などの自己免疫疾患や慢性炎症性疾患、喘息、皮膚炎などのアレルギー疾患の治療薬、癌転移抑制剤として有効であると考えられる。

現在までに報告されている細胞接着阻害剤は、接着分子の発現を抑制することにより接着を阻害するいわゆる発現抑制剤と、接着分子間の結合を阻害することによって接着を阻害するいわゆる結合阻害剤とに分類される。ICAM-1やVCAM-1に関する細胞接着抑制剤のほとんどは発現抑制剤であり(特開平9-110689、特開平8-283156、特開平8-198752、特開平7-304667、特開平7-258168)、結合阻害剤については、接着分子の抗体やリガンドのようなペプチド性巨大分子を除けば、唯一 J. Med. Chem., Vol.38, 1057 (1995) に非ペプチド性低分子化合物が報告されているにすぎない。発現抑制剤は、細胞内情報伝達系に対して作用を示すことが多く、接着分子発現以外の機能も抑制してしまうことが考えられる。このような発現抑制剤とは異なり、結合阻害剤は接着分子間の結合のみを阻害することから、安全性においても優れた薬物になりうると考えられるが、いまだ満足できるものではない。

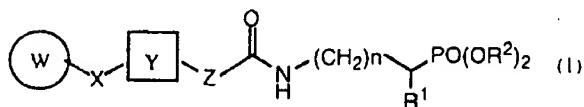
本発明は、細胞接着分子の中でも中心的役割をなす ICAM-1、VCAM-1 を介する接着経路を阻害する物質を提供することによって、優れた免疫抑制剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、癌転移抑制剤を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、ヒト単球様細胞株(U937)とIL-1 β 刺激24時間後のヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞(HUVEC)との結合を阻害する化合物について鋭意研究を重ねた結果、これまでに知

られている細胞接着阻害剤とは構造を異にした新規なホスホン酸エステル誘導体が、接着分子の発現抑制作用を示すことなく ICAM-1、VCAM-1 を介した細胞間の結合を阻害することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は一般式 (1)



[式中、Wはチアゾール環、置換されていてもよいベンゾチアゾール環、ピリドチアゾール環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、置換されていてもよいピリダジン環、置換されていてもよいフトラジン環、置換されていてもよいキノキサリン環、置換されていてもよいピリミジン環、置換されていてもよいキナゾリン環、置換されていてもよいチエノピリミジン環、置換されていてもよいベンズイミダゾール環、置換されていてもよいプリン環、置換されていてもよいインドール環を、Xは $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ (m は0~2の整数を示す)、 $-\text{CONH}-$ を示すか、WとYが直接結合してもよいことを示す。Yは置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいナフタレン環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、ベンゾフラン環、クマリン環、クロマノン環、クロマン環、1,3-チアゾール環を、Zは $-(\text{CH}_2)_q-$ (q は0~2の整数を示す)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_r-$ (r は0~2の整数を示す)を、 R^1 は水素原子、炭素数1~4の低級

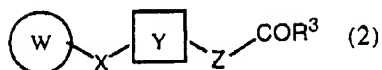
アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、炭素数 1～4 の低級アルコキシホスホリル基を、 R^2 は炭素数 1～4 の低級アルキル基を、 n は 0～2 の整数を示す] で表されることを特徴とするホスホン酸エステル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩、並びにそれらの少なくとも一種以上を有効成分とする細胞接着抑制剤である。

本発明における一般式 (1) で表される化合物の薬理学的に許容される塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩のような酸付加塩、及びナトリウム塩、カリウム塩等の金属塩が挙げられる。

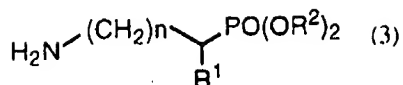
また、本発明の一般式 (1) において、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシホスホリル基等の「低級アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル等の直鎖もしくは分岐した炭素数 1～4 の炭化水素を表し、「置換されていてもよいベンゾチアゾール環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、置換されていてもよいピリダジン環、置換されていてもよいフタラジン環、置換されていてもよいキノキサリン環、置換されていてもよいピリミジン環、置換されていてもよいキナゾリン環、置換されていてもよいチエノピリミジン環、置換されていてもよいベンズイミダゾール環、置換されていてもよいプリン環、置換されていてもよいインドール環、置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいナフタレン環、置換されていてもよいピリジン環」とは環上の任意の位置に低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシメチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の低級ジアルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルフォニル基、Cl、Br、I、F 等のハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、ピペリジン基、アセチルアミノ

基等の低級アシルアミノ基、アセチル基、ニトロ基を有するものが挙げられる。

本発明によれば、上記一般式(1)で表される化合物は、一般式(2)で表される化合物と一般式(3)で表される化合物を縮合することによって製造することができる。



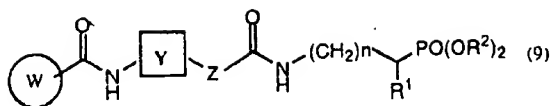
[式中、Wはチアゾール環、置換されていてもよいベンゾチアゾール環、ピリドチアゾール環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、置換されていてもよいピリダジン環、置換されていてもよいフタラジン環、置換されていてもよいキノキサリン環、置換されていてもよいピリミジン環、置換されていてもよいキナゾリン環、置換されていてもよいチエノピリミジン環、置換されていてもよいベンズイミダゾール環、置換されていてもよいプリン環、置換されていてもよいインドール環を、Xは $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ (mは0~2の整数を示す)、 $-\text{CONH}-$ を示すか、WとYが直接結合してもよいことを示す。Yは置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいナフタレン環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、ベンゾフラン環、クマリン環、クロマノン環、クロマン環、1,3-チアゾール環を、Zは $-(\text{CH}_2)_q-$ (qは0~2の整数を示す)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_r-$ (rは0~2の整数を示す)を、 R^3 はヒドロキシ基、ハロゲン原子を示す]



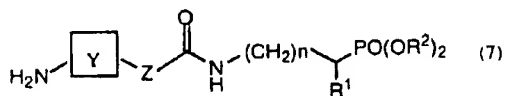
[R¹は水素原子、炭素数1～4の低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、炭素数1～4の低級アルコキシホスホリル基を、R²は炭素数1～4の低級アルキル基を、nは0～2の整数を示す]

反応は、式(2)のR³がハロゲン原子である酸ハライドの場合、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下に塩化メチレン、1,4-ジオキサン等を溶媒として用い、0℃～室温下に行うことができる。また、式(2)のR³がヒドロキシ基の場合、通常のペプチド結合形成反応に用いられる混合酸無水物法や活性エステル法によって製造することができ、好ましくは縮合剤を用いる方法が適している。反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、ジフェニルホスホニルアジド(DPPA)、ジエチルホスホニルシアニド(DEPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(WSC)等の縮合剤の存在下、場合によっては、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)を触媒として加え、反応溶媒としてはテトラヒドロフラン(THF)、塩化メチレン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)を用い、反応温度としては0℃～室温下に行うことができる。

上記一般式(1)で表される化合物の中、Xが-C(=O)NH-である化合物即ち、一般式(9)



〔式中、W、Y、Z、R¹、R²、nは前述の通り〕で表される化合物は、一般式（7）で表される化合物と一般式（8）で表される化合物を縮合することによっても製造することができる。



〔式中、Y、Z、R¹、R²、nは前述の通り〕

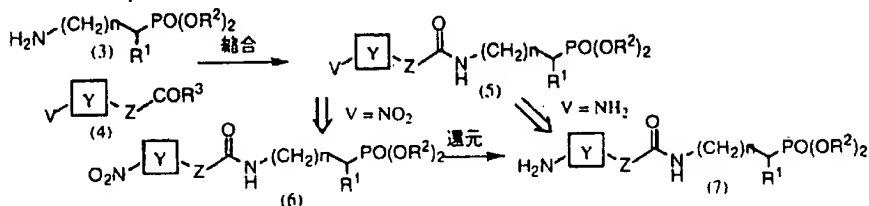


〔式中、W、R³は前述の通り〕

反応は、式（8）のR³がハロゲン原子である酸ハライドの場合、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下に塩化メチレン、1,4-ジオキサン等を溶媒として用い、0℃～室温下に行うことができる。また、式（8）のR³がヒドロキシ基の場合、通常のペプチド結合形成反応に用いられる混合酸無水物法や活性エステル法によって製造することができ、好ましくは縮合剤を用いる方法が適している。反応は、DCC、DIPC、DPPA、DEPC、WSC等の縮合剤の存在下、場合によっては、DMAPを触媒として加え、反応溶媒としてはTHF、塩化メチレン、DMSO、DMFを用い、

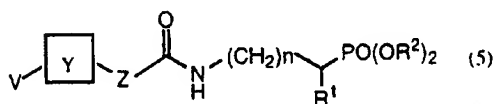
反応温度としては 0℃～室温下に行うことができる。

上記一般式（７）で表される化合物は、以下に示す合成経路で製造することができる。

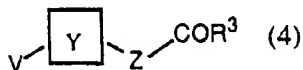


一般式（４）の V がアミノ基である場合は（３）との縮合による方法と、また一般式（４）の V がニトロ基である場合は（３）との縮合で得られる（５）、即ち一般式（６）で表される化合物を、引き続き還元する方法との２つに分かれる。

上記反応経路において一般式（５）



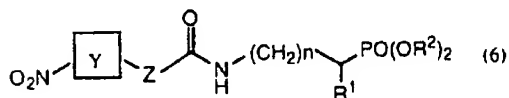
[式中、V はアミノ基、ニトロ基を示し、Y、Z、 R^1 、 R^2 、n は前述の通り] で表される化合物は、前記一般式（３）で表される化合物と一般式（４）で表される化合物を縮合させることによって製造することができる。



[式中、V、Y、Z、R³は前述の通り]

反応は、式(4)のR³がハロゲン原子である酸ハライドの場合、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下に塩化メチレン、1,4-ジオキサン等を溶媒として用い、0℃～室温下に行うことができる。また、式(4)のR³がヒドロキシ基の場合、通常のペプチド結合形成反応に用いられる混合酸無水物法や活性エステル法によって製造することができ、好ましくは縮合剤を用いる方法が適している。反応は、DCC、DIPC、DPPA、DEPC、WSC等の縮合剤の存在下、場合によっては、DMAPを触媒として加え、反応溶媒としてはTHF、塩化メチレン、DMSO、DMFを用い、反応温度としては0℃～室温下に行うことができる。

前記合成経路において一般式(7)で表される化合物は、一般式(6)で表される化合物を還元することによっても製造することができる。

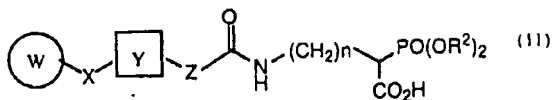


[式中、Y、Z、R¹、R²、nは前述の通り]

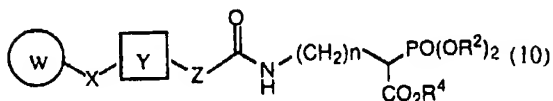
反応は、水素雰囲気下、Pd/C、ラネーニッケル、酸化白金等の存在下にメタノール、エタノール、DMF、1,4-ジオキサン、THF等を溶媒として用い、室温から加熱下に反応させることができる。また、鉄、亜鉛、四塩化スズの存在下、酢酸、水-エタノール混液、水-THF等を溶媒として用い、室温から加熱下に反応させることもできる。

前記一般式(1)で表される化合物の中、R¹がカルボキシル基

である化合物、即ち一般式 (11)



[式中、W、X、Y、Z、 R^2 、 n は前述の通り]で表される化合物は、一般式 (10) で表される化合物を加水分解することによっても製造することができる。



[式中、 R^4 は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、W、X、Y、Z、 R^2 、 n は前述の通り]

反応は、メタノール、エタノール、DMSO、DMF等の溶媒を用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液等のアルカリ水溶液を加え、反応温度は限定されないが0℃～室温下で行うことができる。

発明を実施するための最良の形態

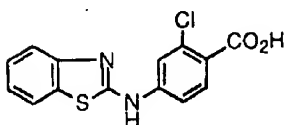
次に、本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。

アミノメチルホスホン酸ジエチル、アミノエチルホスホン酸ジエチル、アミノプロピルホスホン酸ジエチルは、Org. Synth., 65, 119 (1987)、Bull. Chem. Soc. Jpn., 45, 2531 (1972)、Helv. Chim. Acta, 75,

2545 (1992)を、アミノ(ジエトキシホスホリル)酢酸エチルは Synthesis, 580 (1996)を、アミノメチレンビスホスホン酸ジエチルは Syn. Commun., 26, 2037 (1996)を参考に合成した。

参考例 1

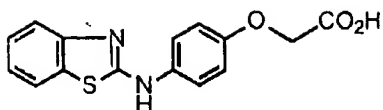
4 - (ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ-2-クロロ安息香酸



2-クロロベンゾチアゾール (2.12g)、4-アミノ-2-クロロ安息香酸エチル (2.50g) の混合物を 140℃にて30分間加熱攪拌した。冷後反応物をエタノールに溶解し、水を加え析出した結晶をろ取した。4-(ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ-2-クロロ安息香酸エチルエステル (3.78g) を淡黄色粉末として得た。得られたエステル (1.28g) をエタノール (20ml) に溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、1時間加熱環流した。冷後エタノールを減圧留去し、残渣に水を加えた後、反応液を希塩酸で pH 3 とし析出した結晶をろ取した。水洗、乾燥後、目的物 (1.05g) を無色粉末として得た。

参考例 2

4 - [(ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] フェニルオキシ酢酸

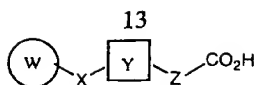


2-クロロベンゾチアゾール (19.2g) と 4-アミノフェニルオキシ酢酸エチル (22.0g) の 1、3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (300ml) 溶液に、ピリジニウムパラトルエンスルホン酸 (2.83g) を加え、140℃にて2時間攪拌した。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し得られた結晶をメタノールで洗浄し、4-(ベンゾチアゾール-2-イル) アミノフェニルオキシ酢酸エチル (21.5g) を無色粉末として得た。得られたエステルを参考例 1 と同様にアルカリ加水分解し、目的物を無色粉末として得た。

参考例 3-89

参考例 1～2 と同様にして、クロル基やメチルチオ基を有する様々なヘテロ環化合物と各種アミン誘導体を反応させ、表 1 に示した化合物を合成した。

表 1



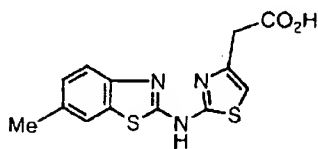
参考例	W	X	Y	Z	参考例	W	X	Y	Z
3		NH		—	23		NH		-OCH ₂ -
4		NH		—	24		NH		-OCH ₂ -
5		NH		—	25		NH		
6		NH		-CH ₂ -	26		NH		-OCM ₂ -
7		NH		-SCH ₂ -	27		NH		-OCH ₂ -
8		NH		CH ₂ CH ₂	28		NH		-OCH ₂ -
9		NH			29		NH		-OCH ₂ -
10		NH			30		NH		
11		NH		-NHCO(CH ₂) ₂	31		NH		-OCH ₂ -
12		-NH(CH ₂)-		—	32		NH		-OCH ₂ -
13		NH		CH ₂	33		NH		-OCH ₂ -
14		NH		CH ₂	34		NH		-OCH ₂ -
15		NH		CH ₂	35		NH		-OCH ₂ -
16		NH			36		NH		-OCH ₂ -
17		NH		CH ₂	37		NH		—
18		NH		CH ₂	38		NH		—
19		NH		CH ₂	39		NH		—
20		NH		-OCH ₂ -	40		NH		—
21		NH		-OCH ₂ -	41		NH		—
22		NH		-OCH ₂ -	42		NH		—

参考例	W	X	Y	Z	参考例	W	X	Y	Z
43		NH		CH ₂	61		NH		-OCH ₂ -
44		NH			62		NH		-OCH ₂ -
45		NH			63		NH		-OCH ₂ -
46		NH			64		NH		-OCH ₂ -
47		NH			65		NH		
48		NH			66		NH		
49		NH			67		NH		
50		NH			68		NH		
51		NH			69		NH		
52		NH			70		NH		
53		NH			71		NH		
54		NH			72		NH		
55		NH			73		NH		
56		NH			74		NH		-OCH ₂ -
57		NH			75		NH		
58		NH			76		NH		
59		NH							
60		NH		-OCH ₂ -					

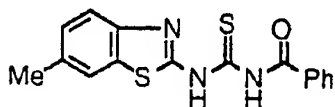
参考例	W	X	Y	Z	参考例	W	X	Y	Z
77		NH			84		NH		-OCH ₂ -
78		NH			85		NH		-OCH ₂ -
79		NH			86		NH		-OCH ₂ -
80		NH			87		NH		-OCH ₂ -
81		NH		CH ₂ CH ₂	88		NH		-
82		NH			89		NH		-OCH ₂ -
83		NH							

参考例 90

2-[(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル) アミノ]-1,3-チアゾール-4-酢酸

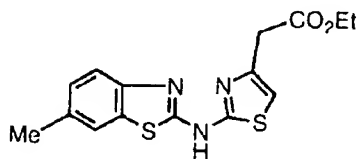


1) N-ベンゾイル-N'-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル) チオ尿素



チオシアン酸アンモニウム (3.80g) の T H F (100ml) 溶液に室温攪拌下、ベンゾイルクロライド (7.00g) を加え、その後 5 分間加熱還流した (ベンゾイルイソチオシアネートの調製)。反応液に 2-アミノ-6-メチルベンゾチアゾール (8.20g) を加え、さらに 1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え析出した結晶をろ取した。結晶を熱エタノールで洗浄し、目的物 (7.71g) を淡黄色粉末として得た。

2) 2-[(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル) アミノ]-1,3-チアゾール-4-酢酸エチルエステル



上記のチオ尿素 (7.52g)、水酸化リチウム 1 水和物 (5.58g) を水 (70ml) に溶解し、20 分間加熱還流した。冷後、反応液に希塩酸を加え pH 1 とし、ついでアンモニア水で pH 10 とし水浴上で加温後放冷した。析出した結晶をろ取し、酢酸エチル-THF-DMF-イソプロピルエーテルより再結晶した。N-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル) チオ尿素 (1.37g) を無色針状晶として得た。得られたチオ尿素 (1.30g) を T H F (50ml) に溶解し、4-クロロアセト酢酸エチル (5.00g)、DMA P (0.05g) を加え、20 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた粉末に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去

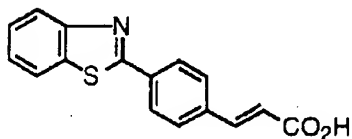
した。得られた結晶をTHF-イソプロピルエーテル-イソプロピルアルコールから再結晶し、目的物(0.60g)を乳白色針状晶として得た。

3) 2-[(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル) アミノ]-1, 3-チアゾール-4-酢酸

上記エステル体を参考例1と同様にアルカリ加水分解し、目的物を無色粉末として得た。

参考例 9 1

4' - (ベンゾチアゾール-2-イル) 桂皮酸



1) 4 - (ベンゾチアゾール-2-イル) ベンズアルデヒド

2 - (p-トリル) ベンゾチアゾール (2.42g)、N-ブロモコハク酸イミド (2.10g)、過酸化ベンゾイル (0.10g) の四塩化炭素 (100ml) 溶液を4時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ去し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗2-(4-ブロモメチルフェニル) ベンゾチアゾール (3.31g) を無色粉末として得た。得られたプロモ体 (3.04g) とヘキサメチレンテトラミン (2.80g) を酢酸-水 (1:1) の50ml混液に溶解し、100℃にて2時間加熱攪拌した。ついで濃塩酸20mlを加え、同温にてさらに15分間加熱攪

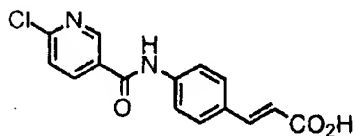
拌した。冷後、水を加え析出した結晶をろ取し、よく乾燥した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）にて精製し、目的物（1.29g）を無色粉末として得た。

2) 4' - (ベンゾチアゾール-2-イル) 桂皮酸

上記アルデヒド（1.29g）とエトキシカルボニルメタンホスホン酸ジエチル（1.46g）のDMSO（30ml）溶液を室温にて攪拌下、60%水素化ナトリウム油性（0.26g）を加えた。その後、同温にて1時間攪拌した後、水を加え析出した結晶をろ取した。乾燥後、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）にて精製し、4 - (ベンゾチアゾール-2-イル) 桂皮酸エチルエステル（1.55g）を黄色粉末として得た。得られたエステルを参考例1と同様にアルカリ加水分解すると、目的物が黄色粉末として得られた。

参考例 9.2

4' - [(2-クロロピリジン-5-イル) カルボニル] アミノ桂皮酸



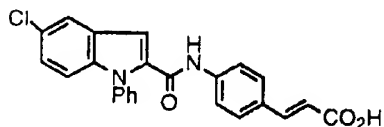
2-クロロピリジン-5カルボン酸（0.47g）と4'-アミノ桂皮酸エチル（0.63g）のDMF（20ml）溶液に、WSC（0.86g）を加え室温にて8時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶をろ

取し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順によく結晶を洗浄した後乾燥した。

4' - [(2-クロロピリジン-5-イル)カルボニル]アミノ桂皮酸エチル (0.95g) を黄色粉末として得た。得られた結晶を参考例 1 と同様にアルカリ加水分解し、目的物を黄色粉末として得た。

参考例 9 3

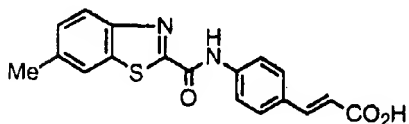
4' - [(5-クロロ-1-フェニルインドール-2-イル)カルボニル]アミノ桂皮酸



5-クロロ-1-フェニルインドール-2-カルボン酸と 4' - アミノ桂皮酸エチルを用い、参考例 9 2 と同様に反応させ目的物を黄色粉末として得た。

参考例 9 4

4' - [(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ桂皮酸

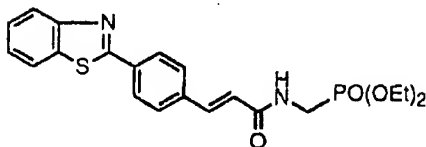


6-メチルベンゾチアゾール-2-カルボン酸と 4' - アミノ桂

皮酸エチルを用い、参考例 9 2 と同様に反応させ目的物を黄色粉末として得た。

実施例 1

[4' - (ベンゾチアゾール-2-イル) シンナモイル] アミノメタンホスホン酸ジエチル



参考例 9 1 の化合物 (0.28g) とアミノメタンホスホン酸ジエチル (0.25g) の DMF (30ml) 溶液に、WSC (0.38g)、DMAP (0.10g) を加え室温にて 10 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、希塩酸、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン：エタノール = 15 : 1) にて精製し、目的物 (0.30g) を無色粉末として得た。融点 182-183°C (AcOEt-iPr₂O)

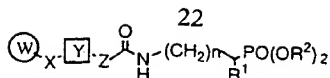
元素分析値 (%) : C₂₁H₂₃N₂O₄PS として




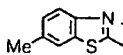

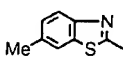

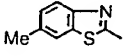

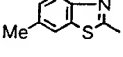


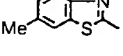


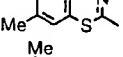


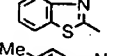

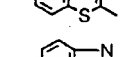

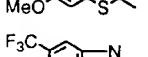

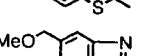



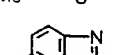

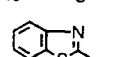


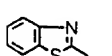

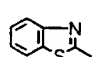

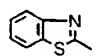



	C	H	N
計算値	58.60	5.39	6.51
実測値	58.81	5.48	6.56

実施例 2 ～ 2 0 2

参考例化合物と各種アミノホスホン酸エステルを用いて、実施例 1 と同様に行い表 2 に示す化合物を得た。

表 2



実施例	W	X	Y	Z	n	R ¹	R ²	融点 (℃) (再結晶溶媒)	元素分析値 計算値/実測値 C, H, N
2		—			1	H	Et	138-139 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₄ PS 59.45, 5.67, 6.30 59.22, 5.64, 6.30
3		NH		-CH ₂ -	0	H	Et	146-148	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₄ PS 56.37, 5.86, 9.39 56.07, 5.69, 9.41
4		NH		-CH ₂ -	1	H	Et	油状物	C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₄ PS 57.25, 6.12, 9.10 57.00, 6.13, 9.06
5		NH		-CH ₂ -	2	H	Et	油状物	C ₂₃ H ₃₀ N ₃ O ₄ PS MS 475
6		NH			0	H	Et	225-227	C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₄ PS 57.51, 5.70, 9.14 57.53, 5.78, 9.10
7		NH			1	H	Et	油状物	C ₂₃ H ₂₈ N ₃ O ₄ PS 57.90, 6.00, 8.81 57.82, 5.89, 8.69
8		NH			2	H	Et	油状物	C ₂₄ H ₃₀ N ₃ O ₄ PS 59.12, 6.20, 8.62 58.99, 6.23, 8.71
9		NH		-CH ₂ -	0	H	Et	206.5-207.5	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₄ PS 56.37, 5.86, 9.39 56.37, 5.80, 9.55
10		NH		-CH ₂ -	0	H	Et	152-154	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₄ PS 56.37, 5.86, 9.39 56.36, 5.79, 9.38
11		NH		-CH ₂ -	0	H	Et	170-171	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₅ PS 54.42, 5.65, 9.07 54.16, 5.56, 9.11
12		NH		-CH ₂ -	0	H	Et	205.5-207.0	C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₃ O ₄ PS 50.30, 4.62, 8.38 50.16, 4.50, 8.41
13		NH		-CH ₂ -	0	H	Et	154-155 (CH ₂ Cl ₂ -iPr ₂ O)	C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₅ PS 55.34, 5.91, 8.80 55.27, 5.70, 8.97
14		CONH		-CH ₂ -	0	H	Et	148.5-150.0	C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₅ PS 55.57, 5.51, 8.84 55.49, 5.41, 8.80
15		CONH			0	H	Et	194-196	C ₂₃ H ₂₆ N ₃ O ₅ PS 56.67, 5.38, 8.62 56.48, 5.37, 8.82
16		NH(CH ₂) ₂		—	0	H	Et	144.5-146.0	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₄ PS 56.37, 5.81, 9.39 56.12, 5.76, 9.27
17		NH(CH ₂) ₂		—	1	H	Et	油状物	C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₄ PS, 1/5H ₂ O 56.81, 6.15, 9.03 56.78, 6.12, 8.84
18		NH		-NHCO(CH ₂) ₂ -	0	H	Et	193.5-195.0	C ₂₂ H ₂₇ N ₄ O ₆ PS 53.87, 5.55, 11.42 53.66, 5.49, 11.44
19		NH		-NHCO(CH ₂) ₂ -	1	H	Et	125-127	C ₂₃ H ₂₉ N ₄ O ₆ PS 54.75, 5.79, 11.10 54.81, 5.85, 11.11

実施例	W	X	Y	Z	n	R ¹	R ²	融点 (°C) (再結晶溶媒)	元素分析値 計算値/実測値 C, H, N
20		NH			1	H	Et	153.0-154.5 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₄ PS 57.51, 5.70, 9.14 57.23, 5.64, 9.04
21		NH			2	H	Et	154-156 (iPr ₂ O-iPrOH)	C ₂₃ H ₂₈ N ₃ O ₄ PS 58.34, 5.96, 8.87 58.19, 5.90, 8.76
22		NH			0	H	Et	amorphous	C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₄ PS 56.62, 5.43, 9.43 56.83, 5.49, 9.50
23		NH			1	H	Et	161.5-163.5	C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₄ PS 57.51, 5.70, 9.14 57.51, 5.56, 9.16
24		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	116-117	C ₂₀ H ₂₄ N ₃ O ₅ PS 53.45, 5.38, 9.35 53.40, 5.33, 9.34
25		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	128.5-130.5	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₅ PS 54.42, 5.65, 9.07 54.44, 5.68, 9.04
26		NH		-SCH ₂ -	0	H	Et	150.5-151.5 (AcOEt)	C ₂₀ H ₂₄ N ₃ O ₄ PS ₂ 51.60, 5.20, 9.03 51.59, 5.14, 9.00
27		NH		-SCH ₂ -	1	H	Et	169.5-170.5 (AcOEt)	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₄ PS ₂ 52.60, 5.46, 8.76 52.54, 5.41, 8.78
28		NH		-SOCH ₂ -	0	H	Et	182.5-184.5	C ₂₀ H ₂₄ N ₃ O ₅ PS ₂ 49.89, 5.02, 8.73 49.59, 4.88, 8.59
29		NH		-SOCH ₂ -	1	H	Et	175-177	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₅ PS ₂ 50.90, 5.29, 8.48 50.53, 5.19, 8.33
30		NH		-SO ₂ CH ₂ -	0	H	Et	188.5-190.0	C ₂₀ H ₂₄ N ₃ O ₆ PS ₂ 48.28, 4.86, 8.45 48.20, 4.71, 8.42
31		NH		-SO ₂ CH ₂ -	1	H	Et	150.5-152.0	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₆ PS ₂ 49.31, 5.12, 8.21 49.25, 5.06, 8.21
32		NH		—	0	H	Et	199-200	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ O ₄ PS 54.41, 5.29, 10.02 54.59, 5.22, 10.04
33		NH		—	1	H	Et	239-240 (AcOEt)	C ₂₀ H ₂₄ N ₃ O ₄ PS 55.42, 5.58, 9.69 55.64, 5.56, 9.64
34		NH		-CH ₂ -	0	H	Et	194-196 (AcOEt)	C ₂₀ H ₂₄ N ₃ O ₄ PS HRMS 433.1225 433.1245
35		NH		-CH ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₄ PS HRMS 447.1382 447.1367
36		NH		-CH ₂ -	2	H	Et	amorphous	C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₄ PS HRMS 461.1538 461.1571
37		NH		CH ₂ CH ₂	0	H	Et	163-165 (AcOEt)	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₄ PS 56.36, 5.86, 9.39 56.44, 5.81, 9.29
38		NH		CH ₂ CH ₂	1	H	Et	166-167	C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₄ PS 57.25, 6.12, 9.10 57.37, 6.11, 9.06
39		NH		CH ₂ CH ₂	2	H	Et	amorphous	C ₂₃ H ₃₀ N ₃ O ₄ PS HRMS 475.1695 475.1726

実施例	W	X	Y	Z	n	R ¹	R ²	融点 (°C) (再結晶溶媒)	元素分析値 計算値/実測値 C, H, N
40		NH			0	H	Et	173-175 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₄ PS 56.62, 5.43, 9.43 56.58, 5.30, 9.39
41		NH			0	H	iPr	204.5-206.0 (EtOH)	C ₂₃ H ₂₈ N ₃ O ₄ PS 58.34, 5.96, 8.87 58.10, 5.93, 8.84
42		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	amorphous	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₅ PS HRMS 463.1331 463.1307
43		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₅ PS HRMS 477.1487 477.1514
44		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	119-121	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₅ PS HRMS 463.1331 463.1310
45		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₅ PS HRMS 477.1487 477.1490
46		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	amorphous	C ₂₀ H ₂₃ FN ₃ O ₅ PS HRMS 467.1018 467.1043
47		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₂₁ H ₂₆ FN ₃ O ₅ PS HRMS 482.1315 (FAB) 482.1290
48		NH		—	0	H	Et	165-166 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₃ O ₄ PS 50.28, 4.66, 9.26 50.37, 4.57, 9.33
49		NH		—	1	H	Et	165-166 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₃ O ₄ PS 51.34, 4.95, 8.98 51.07, 4.88, 8.92
50		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	169.0-170.5	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₃ O ₅ PS 49.64, 4.79, 8.68 49.79, 4.66, 8.78
51		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₃ O ₅ PS HRMS 497.0941 497.0932
52		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	169-171	C ₂₂ H ₂₇ N ₄ O ₆ PS 52.17, 5.37, 11.06 52.52, 5.30, 11.10
53		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	182-183	C ₂₃ H ₂₉ N ₄ O ₆ PS 53.07, 5.62, 10.76 53.22, 5.50, 10.74
54		NH		—	0	H	Et	160-161 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₀ H ₂₄ N ₃ O ₅ PS 53.45, 5.38, 9.35 53.46, 5.33, 9.38
55		NH		—	1	H	Et	148-149 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₅ PS 54.42, 5.65, 9.07 54.54, 5.63, 9.05
56		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	128.5-129	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₆ PS 52.60, 5.47, 8.76 52.49, 5.35, 8.77
57		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	153-155	C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₆ PS 53.54, 5.72, 8.51 53.53, 5.64, 8.45
58		NH		—	0	H	Et	192-193 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ O ₅ PS 52.41, 5.09, 9.65 52.35, 5.04, 9.63
59		NH		—	1	H	Et	amorphous	C ₂₀ H ₂₄ N ₃ O ₅ PS HRMS 449.1174 449.1185









































実施例	W	X	Y	Z	n	R ¹	R ²	融点 (°C) (再結晶溶媒)	元素分析値 計算値/実測値 C, H, N
60		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	157.5-159	C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₆ PS 53.76, 5.33, 8.55 53.58, 5.24, 8.47
61		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	154-155	C ₂₃ H ₂₈ N ₃ O ₆ PS 54.65, 5.58, 8.31 54.70, 5.50, 8.14
62		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	155-157	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₅ PS ₂ 50.90, 5.29, 8.48 50.90, 5.23, 8.50
63		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	158-159	C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₅ PS ₂ 51.85, 5.54, 8.25 51.64, 5.39, 8.18
64		NH			0	H	Et	176.5-177.0	C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₅ PS 55.57, 5.51, 8.84 55.60, 5.36, 8.76
65		NH			1	H	Et	amorphous	C ₂₃ H ₂₈ N ₃ O ₅ PS HRMS 489.1487 489.1518
66		NH		-OC(Me) ₂ -	0	H	Et	165.5-168.0	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₃ O ₅ PS 51.61, 5.32, 8.21 51.88, 5.32, 8.19
67		NH		-OC(Me) ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₂₃ H ₂₉ ClN ₃ O ₅ PS HRMS 525.1254 525.1248
68		NH			0	H	Et	174.5-182.5	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₃ O ₄ PS 52.56, 4.83, 8.76 52.74, 5.03, 8.77
69		NH			1	H	Et	amorphous	C ₂₂ H ₂₅ ClN ₃ O ₄ PS, 1/5H ₂ O 53.11, 5.15, 8.45 53.06, 5.03, 8.44
70		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	214-217	C ₂₀ H ₂₃ N ₄ O ₇ PS 48.58, 4.69, 11.33 48.82, 4.53, 11.37
71		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	158.5-160.0	C ₂₁ H ₂₅ N ₄ O ₇ PS 49.60, 4.96, 11.02 49.65, 4.80, 11.00
72		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	amorphous	C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ N ₃ O ₅ PS HRMS 517.0395 517.0383
73		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₂₁ H ₂₅ Cl ₃ N ₃ O ₅ PS HRMS 532.0630 (FAB) 532.0602
74		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	amorphous	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₃ O ₅ PS HRMS 483.0785 483.0792
75		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	114.0-115.5	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₃ O ₅ PS HRMS 497.0941 497.0946
76		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	141-142	C ₂₀ H ₂₃ FN ₃ O ₅ PS 51.39, 4.96, 8.99 51.24, 4.86, 9.05
77		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₂₁ H ₂₅ FN ₃ O ₅ PS HRMS 481.1237 481.1247
78		NH		—	0	H	Et	159-160	C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₅ PS 54.90, 4.83, 9.15 54.62, 4.78, 9.15

实施例	W	X	Y	Z	n	R ¹	R ²	融点 (°C) (再结晶溶媒)	元素分析值 計算値/実測値 C, H, N
79		NH		—	1	H	Et	139-140	C ₂₂ H ₂₄ N ₃ O ₅ PS 55.81, 5.11, 8.87 55.81, 5.11, 8.87
80		NH		—	0	H	Et	120.5-122.0	C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₅ PS 55.57, 5.51, 8.84 55.59, 5.43, 8.92
81		NH		—	1	H	Et	150-151	C ₂₃ H ₂₈ N ₃ O ₅ PS 56.43, 5.77, 8.58 56.49, 5.80, 8.57
82		NH		—	0	H	Et	258.0-260.5	C ₂₂ H ₂₂ N ₃ O ₆ PS HRMS 487.0967 487.0952
83		NH		—	1	H	Et	222-224	C ₂₃ H ₂₄ N ₃ O ₆ PS 55.09, 4.82, 8.38 54.90, 4.73, 8.34
84		NH		—	0	H	Et	214.0-215.5	C ₂₂ H ₂₂ N ₃ O ₆ PS 54.21, 4.55, 8.62 53.97, 4.47, 8.65
85		NH		—	1	H	Et	213.5-215.0	C ₂₃ H ₂₄ N ₃ O ₆ PS 55.09, 4.82, 8.38 54.87, 4.72, 8.34
86		NH		—	0	H	Et	amorphous	C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₅ PS HRMS 475.1331 475.1306
87		NH		—	1	H	Et	油状物	C ₂₃ H ₂₈ N ₃ O ₅ PS, 1/5H ₂ O 56.02, 5.80, 8.52 55.94, 5.74, 8.53
88		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	181-182	C ₂₄ H ₂₆ N ₃ O ₅ PS HRMS 499.1331 499.1347
89		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	171-173	C ₂₅ H ₂₈ N ₃ O ₅ PS HRMS 513.1487 513.1474
90		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	135-136	C ₁₉ H ₂₃ N ₄ O ₅ PS 50.66, 5.15, 12.24 50.78, 5.30, 12.43
91		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	145.0-147.5	C ₂₀ H ₂₅ N ₄ O ₅ PS 51.72, 5.43, 12.06 51.97, 5.65, 11.85
92		NH		—	0	H	Et	210.0(dec.)	C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ PS 52.33, 4.39, 11.10 52.62, 4.42, 10.94
93		NH		-CH ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₁₈ H ₂₃ N ₄ O ₄ PS ₂ 47.57, 5.10, 12.33 47.30, 5.18, 11.99
94		NH		-CH ₂ -	0	H	Et	油状物	C ₁₈ H ₂₃ N ₄ O ₄ PS ₂ MS 454
95		NH		-CH ₂ -	1	H	Et	150-151	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₄ PS ₂ 48.71, 5.38, 11.96 48.69, 5.21, 11.96
96		NH		-CH ₂ -	2	H	Et	124.5-125.5 (THF-iPr ₂ O)	C ₂₀ H ₂₇ N ₄ O ₄ PS ₂ , 1/2H ₂ O 48.87, 5.74, 11.40 48.90, 5.38, 11.21

実施例	W	X	Y	Z	n	R ¹	R ²	融点 (°C) (再結晶溶媒)	元素分析値 計算値/実測値 C、H、N
97		NH		CH ₂ CH ₂	0	CO ₂ Et	Et	amorphous	C ₂₄ H ₃₀ N ₃ O ₆ PS HRMS 519.1593 519.1584
98		NH		-OCH ₂ -	0	CO ₂ Et	Et	amorphous	C ₂₃ H ₂₈ N ₃ O ₇ PS HRMS 521.1386 521.1348
99		NH		-OCH ₂ -	0	CO ₂ Et	Et	amorphous	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₈ PS HRMS 552.1570 552.1591
100		NH		-OCH ₂ -	0	PO(OEt) ₂	Et	amorphous	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₉ P ₂ S HRMS 615.1569 615.1595
101		NH			0	PO(OEt) ₂	Et	amorphous	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₇ P ₂ S HRMS 581.1514 581.1494
102		NH		-CH ₂ -	0	H	Et	166-167	C ₁₉ H ₂₃ N ₄ O ₄ PS 52.53, 5.34, 12.90 52.43, 5.42, 12.78
103		NH		-CH ₂ -	1	H	Et	152.5-153.5	C ₂₀ H ₂₅ N ₄ O ₄ PS, H ₂ O 51.49, 5.83, 12.01 51.25, 5.40, 11.80
104		NH		-CH ₂ -	2	H	Et	136.0-137.5 (CH ₂ Cl ₂ -iPr ₂ O)	C ₂₁ H ₂₇ N ₄ O ₄ PS 54.54, 5.88, 12.11 54.54, 5.78, 12.08
105		NH			0	H	Et	amorphous	C ₂₄ H ₃₂ N ₅ O ₄ PS, 1/5H ₂ O 55.31, 6.27, 13.44 55.10, 6.12, 13.36
106		NH			1	H	Et	amorphous	C ₂₅ H ₃₄ N ₅ O ₄ PS 56.48, 6.45, 13.17 56.12, 6.42, 12.90
107		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	油状物	C ₂₃ H ₃₂ N ₅ O ₅ PS HRMS 521.1862 521.1846
108		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	油状物	C ₂₄ H ₃₄ N ₅ O ₅ PS HRMS 535.2018 535.2037
109		NH			0	H	Et	260.5-263.0 (dec.) (EtOH)	C ₂₀ H ₂₃ N ₄ O ₅ PS 51.94, 5.01, 12.11 51.95, 4.98, 12.08
110		NH			1	H	Et	236-238 (EtOH)	C ₂₁ H ₂₅ N ₄ O ₅ PS HRMS 477.1362 477.1348
111		NH			0	H	Et	161.5-162.5	C ₂₄ H ₃₂ N ₅ O ₄ PS 55.69, 6.23, 13.53 55.45, 6.14, 13.37
112		NH			1	H	Et	油状物	C ₂₅ H ₃₄ N ₅ O ₄ PS, 1/2H ₂ O 55.54, 6.52, 12.95 55.59, 6.40, 12.94
113		NH			0	H	Et	147.0-148.5	C ₂₂ H ₂₇ N ₄ O ₅ PS 53.87, 5.55, 11.42 53.61, 5.50, 11.16
114		NH			1	H	Et	amorphous	C ₂₃ H ₂₉ N ₄ O ₅ PS, 1/5H ₂ O 54.36, 5.83, 11.03 54.21, 5.77, 11.00

実施例	W	X	Y	Z	n	R ¹	R ²	融点 (°C) (再結晶溶媒)	元素分析値 計算値/実測値 C, H, N
115		NH			0	H	Et	油状物	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₄ O ₄ P 50.89, 5.22, 13.19 51.19, 5.14, 12.91
116		NH			1	H	Et	amorphous	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₄ O ₄ P 52.00, 5.51, 12.77 51.74, 5.41, 12.69
117		NH			0	H	Et	138-140 (AcOEt)	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₄ O ₄ P, 4/5H ₂ O 54.01, 5.27, 11.45 54.08, 5.15, 11.37
118		NH			1	H	Et	121-123 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₄ O ₄ P 56.50, 5.36, 11.46 56.47, 5.29, 11.31
119		NH			0	H	Et	208-210 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₂ H ₂₅ N ₄ O ₄ P 57.89, 5.52, 12.27 57.68, 5.41, 12.17
120		NH			0	H	Et	173-174 (AcOEt)	C ₁₉ H ₂₄ N ₃ O ₄ P 58.61, 6.21, 10.79 58.66, 6.22, 10.84
121		NH			1	H	Et	137-138 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₀ H ₂₆ N ₃ O ₄ P 59.55, 6.49, 10.42 59.82, 6.59, 10.48
122		NH			0	H	Et	165-168 (AcOEt)	C ₁₉ H ₂₄ N ₃ O ₄ P HRMS 390.3990 (FAB) 390.1544
123		NH			1	H	Et	油状物	C ₁₉ H ₂₄ N ₃ O ₄ P HRMS 404.1739 (FAB) 404.1767
124		NH			0	H	Et	198-200	C ₂₃ H ₂₇ N ₄ O ₄ PS 56.78, 5.59, 11.52 56.50, 5.56, 11.36
125		NH			1	H	Et	139.5-141.5	C ₂₄ H ₂₉ N ₄ O ₄ PS 57.59, 5.84, 11.19 57.30, 5.74, 11.11
126		NH			0	H	Et	164.5-166.5	C ₂₆ H ₃₄ N ₅ O ₄ PS 61.05, 6.70, 13.69 60.89, 6.73, 13.52
127		NH			1	H	Et	amorphous	C ₂₇ H ₃₆ N ₅ O ₄ P 61.70, 6.90, 13.32 61.56, 7.08, 13.19
128		NH			0	H	Et	amorphous	C ₂₈ H ₂₉ N ₄ O ₄ P, 1/5H ₂ O 64.66, 5.70, 10.77 64.76, 5.68, 10.61
129		NH			1	H	Et	amorphous	C ₂₉ H ₃₁ N ₄ O ₄ P 65.65, 5.89, 10.56 65.54, 5.96, 10.43
130		NH			0	H	Et	179-181	C ₂₃ H ₂₇ N ₄ O ₄ PS 56.78, 5.59, 11.52 56.97, 5.51, 10.50
131		NH			1	H	Et	amorphous	C ₂₄ H ₂₉ N ₄ O ₄ PS, 1/2H ₂ O 56.57, 5.93, 11.00 56.40, 5.80, 10.87

実施例	W	X	Y	Z	n	R ¹	R ²	融点 (°C) (再結晶溶媒)	元素分析値 計算値/実測値 C, H, N
132		NH			0	H	Et	172-173 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₆ H ₃₄ N ₅ O ₄ P 61.05, 6.70, 13.69 60.92, 6.68, 13.70
133		NH			1	H	Et	油状物	C ₂₇ H ₃₆ N ₅ O ₄ P, 1/2H ₂ O 60.66, 6.98, 13.10 60.74, 7.00, 12.99
134		NH			0	H	Et	amorphous	C ₂₄ H ₂₉ N ₄ O ₅ P, 3/10H ₂ O 58.84, 6.09, 11.44 58.94, 6.04, 11.49
135		NH			1	H	Et	amorphous	C ₂₅ H ₃₁ N ₄ O ₅ P 60.23, 6.27, 11.24 59.98, 6.33, 11.20
136		NH			0	H	Et	235.0(dec.)	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₄ O ₄ P 55.64, 5.09, 11.80 55.44, 5.02, 11.71
137		NH			1	H	Et	105-107	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₄ O ₄ P, H ₂ O 54.50, 5.57, 11.05 54.20, 5.41, 10.83
138		NH			0	H	Et	243-244 (AcOEt-iP ₂ O)	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₄ P HRMS 429.1692 (FAB) 429.1702
139		NH			1	H	Et	229-230 (AcOEt-iP ₂ O)	C ₂₂ H ₂₇ N ₄ O ₄ P, 1/2H ₂ O 58.53, 6.03, 12.41 58.73, 6.07, 12.48
140		NH			0	H	Et	185-187 (AcOEt-iP ₂ O)	C ₁₉ H ₂₃ N ₆ O ₄ P, 6/5H ₂ O 50.49, 5.66, 18.59 50.86, 5.39, 18.28
141		NH			1	H	Et	170-171 (AcOEt-iP ₂ O)	C ₂₀ H ₂₅ N ₆ O ₄ P, H ₂ O 51.94, 5.88, 18.17 51.73, 5.57, 17.81
142		NH			0	H	Et	195-196 (AcOEt-iP ₂ O)	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₄ P HRMS 443.1848 (FAB) 443.1877
143		NH			1	H	Et	141-142 (AcOEt-iP ₂ O)	C ₂₃ H ₂₉ N ₄ O ₄ P 60.52, 6.40, 12.27 60.22, 6.38, 12.15
144		NH			0	H	Et	191-192	C ₂₃ H ₂₆ N ₅ O ₄ P 62.86, 5.96, 9.56 62.78, 5.94, 9.54
145		NH			1	H	Et	143-145 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₄ H ₂₈ N ₃ O ₄ P 63.57, 6.22, 9.27 63.76, 6.23, 9.29
146		NH			0	H	Et	223-225 (AcOEt)	C ₂₃ H ₂₆ N ₃ O ₄ P, 1/2H ₂ O 61.60, 6.07, 9.37 61.96, 6.02, 9.26
147		NH			1	H	Et	192-193 (AcOEt)	C ₂₄ H ₂₈ N ₃ O ₄ P, 1/5H ₂ O 63.07, 6.26, 9.19 62.83, 6.18, 9.17
148		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	128-129	C ₂₃ H ₂₈ N ₃ O ₆ P HRMS 473.1716 473.1718

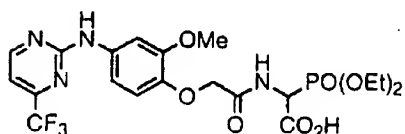
実施例	W	X	Y	Z	n	R ¹	R ²	融点 (°C) (再結晶溶媒)	元素分析値 計算値/実測値 C, H, N
149		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	122.0-123.5	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₆ P HRMS 487.1872 487.1862
150		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	158.5-161.0	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₅ P 60.39, 6.17, 9.19 60.47, 6.17, 9.16
151		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₅ P HRMS 471.1923 471.1917
152		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	181-183	C ₂₂ H ₂₅ ClN ₂ O ₅ P 55.29, 5.27, 8.79 55.05, 5.25, 8.78
153		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₂₃ H ₂₈ ClN ₂ O ₅ P HRMS 492.1455 (FAB) 492.1461
154		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	215.0-216.5	C ₂₂ H ₂₅ N ₄ O ₇ P 54.10, 5.16, 11.47 54.07, 5.13, 11.43
155		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	110-111	C ₂₃ H ₂₇ N ₄ O ₇ P 54.98, 5.42, 11.15 54.98, 5.35, 11.17
156		NH		-OCH ₂ -	0	CO ₂ Et	Et	amorphous	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₈ P HRMS 545.1927 545.1946
157		NH		CH ₂ CH ₂	0	CO ₂ Et	Et	amorphous	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₆ P HRMS 513.2029 513.2017
158		NH		-OCH ₂ -	0	PO(OEt) ₂	Et	amorphous	C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₉ P ₂ HRMS 609.2005 609.1990
159		NH		—	0	H	Et	amorphous	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₅ P HRMS 469.1767 469.1773
160		NH		—	1	H	Et	amorphous	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₅ P HRMS 483.1923 483.1925
161		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	amorphous	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₅ P HRMS 493.1767 493.1792
162		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₅ P HRMS 507.1923 507.1926
163		NH			0	H	Et	145-147 (AcOEt)	C ₁₇ H ₂₂ N ₃ O ₄ PS 51.64, 5.61, 10.63 51.49, 5.50, 10.46
164		NH			0	H	Et	153.5-155.0 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₄ P 57.25, 6.99, 15.18 57.14, 6.95, 15.07
165		NH			1	H	Et	油状物	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₄ P HRMS 475.2348 475.2346
166		NH			0	H	Et	170-171 (EtOH)	C ₂₀ H ₂₇ N ₄ O ₅ P, 1/2H ₂ O 54.17, 6.36, 12.63 54.32, 6.06, 12.77

実施例	W	X	Y	Z	n	R ¹	R ²	融点 (°C) (再結晶溶媒)	元素分析値 計算値/実測値 C, H, N
167		NH			1	H	Et	amorphous	C ₂₁ H ₂₉ N ₄ O ₅ P HRMS 448.1876 448.4832
168		NH			0	H	Et	185-186	C ₁₈ H ₂₃ N ₄ O ₄ P 55.38, 5.94, 14.35 55.20, 5.87, 14.08
169		NH			1	H	Et	amorphous	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₄ P, 4/5H ₂ O 54.49, 6.40, 13.38 54.47, 6.28, 13.21
170		NH			0	H	Et	166-167	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₄ PS 52.29, 5.77, 12.84 52.30, 5.68, 12.79
171		NH			1	H	Et	122-123	C ₂₀ H ₂₇ N ₄ O ₄ PS HRMS 450.1489 450.1492
172		NH			0	H	Et	185-186 (AcOEt)	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₄ PS 52.29, 5.77, 12.84 52.08, 5.70, 12.81
173		NH			1	H	Et	137-138 (AcOEt)	C ₂₀ H ₂₇ N ₄ O ₄ PS 53.32, 6.04, 12.44 53.32, 5.94, 12.41
174		NH			0	H	Et	270 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₄ O ₄ P 50.89, 5.22, 13.19 50.49, 5.08, 13.10
175		NH			1	H	Et	182-183 (AcOEt)	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₄ O ₄ P 52.00, 5.51, 12.77 52.05, 5.44, 12.66
176		NH			0	H	Et	152-153 (AcOEt-iP ₂ O)	C ₂₀ H ₂₇ N ₄ O ₄ P 57.41, 6.50, 13.39 57.29, 6.43, 13.11
177		NH			1	H	Et	75-77 (AcOEt-iP ₂ O)	C ₂₁ H ₂₉ N ₄ O ₄ P, H ₂ O 55.99, 6.94, 12.44 55.92, 6.78, 12.37
178		NH			0	H	Et	152.0-153.5	C ₂₈ H ₃₆ N ₅ O ₄ P 62.56, 6.75, 13.03 62.47, 6.70, 13.05
179		NH			1	H	Et	amorphous	C ₂₉ H ₃₈ N ₅ O ₄ P HRMS 551.2661 551.2667
180		NH			0	H	Et	183.0-184.5	C ₂₈ H ₃₆ N ₅ O ₄ P 62.56, 6.75, 13.03 62.83, 6.78, 13.10
181		NH			1	H	Et	170.5-171.5	C ₂₉ H ₃₈ N ₅ O ₄ P, 1/2H ₂ O 62.13, 7.01, 12.49 62.15, 6.93, 12.50
182		NH		-OCH ₂ -	0	CO ₂ Et	Et	117.0-118.5	C ₂₂ H ₂₈ F ₃ N ₄ O ₈ P 46.81, 5.00, 9.93 46.88, 4.85, 9.99
183		NH		-OCH ₂ -	0	PO(OEt) ₂	Et	amorphous	C ₂₃ H ₃₃ F ₃ N ₄ O ₉ P ₂ HRMS 628.1675 628.1661
184		NH			0	H	Et	172-173 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₄ O ₄ P 49.79, 4.84, 12.22 49.71, 4.77, 12.13

实施例	W	X	Y	Z	n	R ¹	R ²	熔点 (°C) (再结晶溶剂)	元素分析值 计算值/实测值 C, H, N
185		NH			1	H	Et	135-136	C ₂₀ H ₂₄ F ₃ N ₄ O ₄ P 50.85, 5.12, 11.86 50.74, 4.97, 11.83
186		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	145-146	C ₁₉ H ₂₄ F ₃ N ₄ O ₅ P 47.90, 5.08, 11.76 48.07, 5.01, 11.68
187		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₂₀ H ₂₆ F ₃ N ₄ O ₆ P HRMS 490.1593 490.1595
188		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	148.0-150.5	C ₁₈ H ₂₁ F ₃ N ₅ O ₇ P 42.61, 4.17, 13.80 42.68, 4.01, 13.89
189		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	152-153	C ₁₉ H ₂₃ F ₃ N ₅ O ₇ P 43.77, 4.45, 13.43 43.89, 4.41, 13.32
190		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	amorphous	C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₄ O ₅ P HRMS 512.1436 512.1435
191		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	amorphous	C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₄ O ₅ P HRMS 526.1593 526.1603
192		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	137-139 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₁₉ H ₂₄ F ₃ N ₄ O ₆ P 46.25, 4.91, 11.38 46.22, 4.79, 11.46
193		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	117-118 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₀ H ₂₆ F ₃ N ₄ O ₆ P 47.43, 5.17, 11.06 47.55, 5.07, 11.08
194		NH		-OCH ₂ -	0	H	Et	146-147	C ₁₈ H ₂₁ ClF ₃ N ₄ O ₅ P 43.52, 4.26, 11.28 43.40, 4.13, 11.25
195		NH		-OCH ₂ -	1	H	Et	103.0-104.5 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₁₉ H ₂₃ ClF ₃ N ₄ O ₅ P 44.67, 4.54, 10.97 44.51, 4.40, 11.01
196		NH			0	H	Et	186-187	C ₂₀ H ₂₇ N ₄ O ₅ P 55.29, 6.26, 12.90 55.08, 6.26, 12.76
197		NH			1	H	Et	amorphous	C ₂₁ H ₂₉ N ₄ O ₅ P HRMS 448.1876 448.1895
198		NH			1	H	Et	178-180 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₄ H ₃₄ N ₅ O ₅ P 59.13, 7.03, 14.37 59.10, 7.05, 14.49
199		CONH			0	H	Et	202-203 (AcOEt-iPr ₂ O)	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₃ O ₅ P 61.54, 5.16, 7.42 61.64, 5.20, 7.25
200		CONH			1	H	Et	199-201 (AcOEt)	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₃ O ₅ P 62.12, 5.39, 7.24 61.90, 5.33, 7.21
201		CONH			0	H	Et	201-202 (EtOH)	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₃ O ₅ P 53.16, 5.13, 9.30 53.30, 5.13, 9.29
202		CONH			1	H	Et	190-191 (EtOH)	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₃ O ₅ P 54.14, 5.41, 9.02 54.23, 5.36, 8.97

実施例 2 0 3

[4-(4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル)アミノ-2-メトキシフェニル] オキシアセチルアミノ (ジエトキシホスホリル) 酢酸



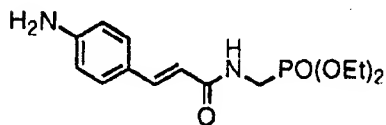
実施例 1 8 2 の化合物 (50mg) をエタノール (1ml)、1 N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.13ml) の混液に加え、室温にて 1 時間撹拌した。反応液を水にあげ希塩酸にて pH 3 とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さに酢酸エチルとイソプロピルエーテルを加えて固化し、析出した結晶をろ取した。目的物 (29mg) を淡黄色粉末として得た。

HRMS: $C_{20}H_{25}F_3N_4O_8P$ として

計算値: 537.1362 実測値: 537.1338

実施例 2 0 4

(4'-アミノシンナモイル) アミノメタンホスホン酸ジエチル



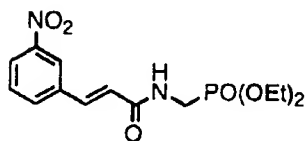
4'-アミノ桂皮酸とアミノメタンホスホン酸ジエチルを用い、実施例 1 と同様に反応させ目的物を黄色粉末として得た。融点 141-142°C (AcOEt)。

元素分析値 (%) : $C_{14}H_{21}N_2O_4P$ として

	C	H	N
計算値	53.84	6.78	8.97
実測値	53.87	6.76	8.93

実施例 205

(3'-ニトロシンナモイル) アミノメタンホスホン酸ジエチル



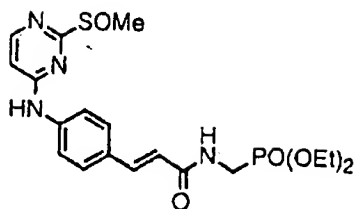
3'-アミノ桂皮酸とアミノメタンホスホン酸ジエチルを用い、実施例 1 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。融点 176-177°C (AcOEt)。

元素分析値 (%) : $C_{14}H_{19}N_2O_6P$ として

	C	H	N
計算値	49.13	5.60	8.18
実測値	49.00	5.62	8.05

実施例 206

[4'-(2-メタンスルフェニルピリミジン-4-イル) アミノシンナモイル] アミノメタンホスホン酸ジエチル



実施例 172 の化合物 (0.44g) を DMF (5ml) - 塩化メチレン (30ml) の混液に溶解し、0℃にて攪拌下、30分かけてメタクロロ過安息香酸 (0.19g) を加えた。同温で3時間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン: エタノール = 10:1) にて精製し、目的物 (0.39g) を淡黄色油状物として得た。

HRMS (FAB) : $C_{19}H_{26}N_4O_5PS$ として

計算値 : 453.1362 実測値 : 453.1367

実施例 207 ~ 210

実施例 62、63、173、を用い実施例 206 と同様に行い表 3 に示す化合物を合成した。

表 3

実施例	W	X	Y	Z	n	R ¹	R ²	融点 (℃) (再結晶溶媒)	元素分析値 計算値/実測値 C, H, N
207		NH			1	H	Et	油状物	$C_{20}H_{28}N_4O_5PS$ HRMS 467.1518 (FAB) 467.1542
208		NH			0	H	Et	114-117	$C_{21}H_{26}N_3O_6PS_2$ 49.31, 5.12, 8.21 49.02, 4.97, 8.22
209		NH			0	H	Et	161-163	$C_{21}H_{27}N_3O_7PS_2$ HRMS 528.1028 (FAB) 528.1048
210		NH			1	H	Et	188-191	$C_{22}H_{29}N_3O_7PS_2$ HRMS 542.1185 542.1158

次に本発明化合物について、有用性を裏付ける成績を実験例によって示す。

ヒト血管内皮細胞とU937細胞（ヒト単球系細胞株）との接着に対する試験化合物の阻害効果

ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞（H U V E C）をヒトインターロイキン-1（I L - 1）で刺激することによりI C A M - 1、V C A M - 1、E L A M - 1等の接着分子の発現が誘導される。刺激24時間後では、主にI C A M - 1、V C A M - 1の発現が認められる（J. Immunol., 144, 2558 (1990)、 ibid., 149, 698 (1992)）。I L - 1で24時間刺激したH U V E Cを用いて細胞接着試験を行うことで、I C A M - 1、V C A M - 1を介した接着反応を試験できる。さらに、試験化合物の添加時期を、I L - 1でH U V E Cを刺激する時と、H U V E CとU937との接着時とに分けることにより、試験化合物の接着阻害作用が主に接着分子の結合阻害によるのか、または接着分子の発現抑制によるものであるか評価できる。

実験例1 接着分子の結合阻害試験

20%ウシ胎児血清及び10 ng/ml血管内皮細胞増殖因子（E C G F）を含むM199培地（培養用）に浮遊したH U V E Cを、96穴コラーゲンコートプレート（平底）に 2×10^4 /ウェルずつ播種し、37℃、5%CO₂下で培養した。約24時間培養後、ウシ胎児血清及びE C G Fを含まないM199培地（洗浄用）で、H U V E Cを2回洗浄した。次に、ヒトインターロイキン-1 β （I L - 1 β ）を10 U/ml含む培養用M199培地で24時間培養した。一方、U937細胞浮遊液（ 1×10^7 /ml）1 mlあたりに1 mM B C E C F - A M溶液（和光純薬工業）を10 μ lずつ加え、氷冷下で1時間インキュベートして蛍光標識した。蛍光標

識U937細胞を、リン酸緩衝生理食塩水（PBS（-））で2回洗浄後、10%ウシ胎児血清を含むRPMI-1640培地に浮遊した（ $1 \times 10^7 / \text{ml}$ ）。HUVECを洗浄用M199培地で3回洗浄した。試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、さらに培養用M199培地で1000倍に希釈したものを $80 \mu\text{l} / \text{ウェル}$ ずつ添加した。続いて蛍光標識U937細胞浮遊液を $20 \mu\text{l} / \text{ウェル}$ ずつ添加した（試験化合物の最終濃度 $10 \mu\text{M}$ ）。毎分1000回転、室温、1分間遠心後、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 下で30分間培養した。各ウェルを、PBS（-） $100 \mu\text{l}$ で2回洗浄して、未接着細胞を除去した。0.1%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液を $100 \mu\text{l} / \text{ウェル}$ ずつ添加して、細胞を可溶化した。各ウェルの蛍光強度を測定し（Excitation 490nm, Emission 530nm）、検量線から接着したU937細胞数を求めた。下式に従って、接着抑制率を算出した。

$$\text{接着抑制率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{試験化合物の接着細胞数} - \text{IL-1}\beta \text{非添加対照の接着細胞数}}{\text{IL-1}\beta \text{添加対照の接着細胞数} - \text{IL-1}\beta \text{非添加対照の接着細胞数}} \right) \times 100$$

結果を表4に示す。なお、100%を超える抑制率については100%として示した。

実験例2 接着分子の発現抑制試験

培養用M199培地に浮遊したHUVECを、96穴コラーゲンコートプレート（平底）に $2 \times 10^4 / \text{ウェル}$ ずつ播種し、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 下で培養した。約24時間培養後、洗浄用M199培地で、HUVECを2回洗浄した。試験化合物をジメチルスルホキシド

ドに溶解し、さらに培養用M199培地で1000倍に希釈したものを80 μ l/ウェルずつ添加し、1時間培養した。次に、IL-1 β を含む培養用M199培地を20 μ l/ウェルずつ添加し、24時間培養した（IL-1 β の最終濃度10U/ml、試験化合物の最終濃度10 μ M）。一方、U937細胞浮遊液（1 \times 10⁷/ml）1mlあたりに1mM BCECF-AM溶液（和光純薬工業）を10 μ lずつ加え、氷冷下で1時間インキュベートして蛍光標識した。蛍光標識U937細胞を、PBS（-）で2回洗浄後、10%ウシ胎児血清を含むRPMI-1640培地に浮遊した（1 \times 10⁷/ml）。HUVECを洗浄用M199培地で3回洗浄した後、培養用M199培地を80 μ l/ウェル及び蛍光標識U937細胞浮遊液を20 μ l/ウェル添加した。毎分1000回転、室温、1分間遠心後、37℃、5%CO₂下で30分間培養した。各ウェルを、PBS（-）100 μ lで2回洗浄して、未接着細胞を除去した。0.1%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液を100 μ l/ウェルずつ添加して、細胞を可溶化した。各ウェルの蛍光強度を測定し（Excitation 490nm, Emission 530nm）、検量線から接着したU937細胞数を求めた。下式に従って、接着抑制率を算出した。

$$\text{接着抑制率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{試験化合物の接着細胞数} - \text{IL-1}\beta \text{ 非添加対照の接着細胞数}}{\text{IL-1}\beta \text{ 添加対照の接着細胞数} - \text{IL-1}\beta \text{ 非添加対照の接着細胞数}} \right) \times 100$$

結果を表4に示す。

表 4

実施例番号	結合阻害抑制率 (%) 10 μ M	実施例番号	発現阻害抑制率 (%) 10 μ M
97	55	97	9
98	68	98	-5
99	69	99	-20
156	54	156	4
182	88	182	9

実験例 3 ラット遅延型過敏反応試験

ルイス系雌性ラット（日本チャールス・リバー）8または9週齢を各群5匹に分けた。ラットの右後肢足蹠部皮内に、流動パラフィンに懸濁したマイコバクテリウム・ブチリカム死菌（ディフコ）0.6mg/0.05mlを注射した。7日後に、電動バリカンで背部の毛を刈り、ダイヤルシクネスゲージ（尾崎製作所）を用いて、背部の皮膚厚（左右2ヶ所）を測定した。次に、皮膚厚測定部に抗原液50 μ lを皮内注射した。抗原液としては、200 μ g/mlとなるようにマイコバクテリウム・ブチリカム死菌を生理食塩水に懸濁させ、毎分3000回転、4 $^{\circ}$ C、10分間遠心した上清を使用した。抗原液注射24時間後に注射部位の皮膚厚を測定し、皮膚厚増加量を求め、左右2ヶ所の平均を各個体のデータとした。試験化合物は、0.5%エタノール及び0.1%ツイーン20を含む3%アラビアゴム水溶液（実施例番号182）、または3%アラビアゴム水溶液（実施例番号185）に懸濁し、マイコバクテリウム・ブチリカム死菌注射日から7日後まで、1日1回、連日、ラットの体重100gあたり0.5mlずつ経口投与した。対照群には、試験化合物の調整に用いたのと同じ組成の溶媒を投与した。結果を、対照群の皮膚厚増加量に対する試験化合物の皮膚厚増

加量の百分率で表した。結果を表5に示す。

表5 遅延型過敏反応に対する効果

実施例番号	投与量 (mg/kg/day, p.o.)	n	皮膚厚増加量 の百分率 (%)
182	30	5	66**
185	100	5	69**

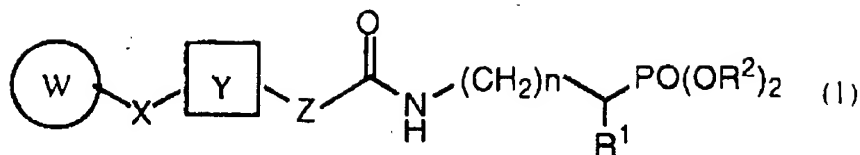
** $p < 0.01$ で有意差有り。

産業上の利用可能性

以上のように、一般式(1)で表される本発明化合物は、ICAM-1、VCAM-1等の細胞接着分子の発現抑制作用を示すことなく、これらが介する細胞間の結合を阻害し、なおかつ遅延型過敏反応試験においてもその有効性が認められた。

請求の範囲

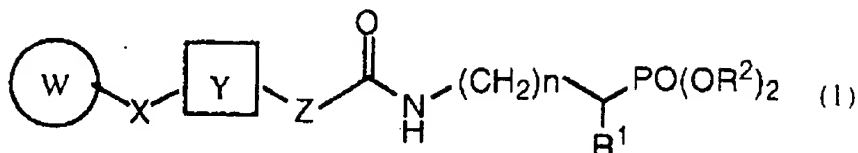
1. 一般式 (1)



[式中、Wはチアゾール環、置換されていてもよいベンゾチアゾール環、ピリドチアゾール環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、置換されていてもよいピリダジン環、置換されていてもよいフタラジン環、置換されていてもよいキノキサリン環、置換されていてもよいピリミジン環、置換されていてもよいキナゾリン環、置換されていてもよいチエノピリミジン環、置換されていてもよいベンズイミダゾール環、置換されていてもよいプリン環、置換されていてもよいインドール環を、Xは $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ (mは0～2の整数を示す)、 $-\text{CONH}-$ を示すか、WとYが直接結合してもよいことを示す。Yは置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいナフタレン環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、ベンゾフラン環、クマリン環、クロマノン環、クロマン環、1,3-チアゾール環を、Zは $-(\text{CH}_2)_q-$ (qは0～2の整数を示す)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_r-$ (rは0～2の整数を示す)を、 R^1 は水素原子、炭素数1～4の低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、炭素数1～4の低級アルコキシホスホリル基を、 R^2 は炭素数1～4の低級アルキル基を、nは0～2の整数を示す]で表されることを特徴とするホスホン酸

エステル誘導体及び薬理学的に許容しうる塩。

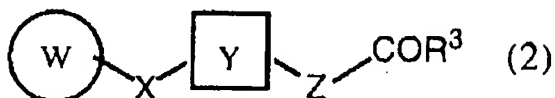
2. 一般式 (1)



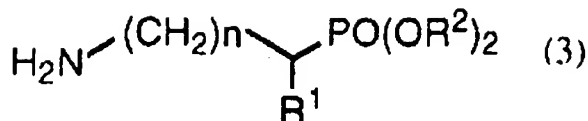
[式中、Wはチアゾール環、置換されていてもよいベンゾチアゾール環、ピリドチアゾール環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、置換されていてもよいピリダジン環、置換されていてもよいフタラジン環、置換されていてもよいキノキサリン環、置換されていてもよいピリミジン環、置換されていてもよいキナゾリン環、置換されていてもよいチエノピリミジン環、置換されていてもよいベンズイミダゾール環、置換されていてもよいプリン環、置換されていてもよいインドール環を、Xは $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ (mは0～2の整数を示す)、 $-\text{CONH}-$ を示すか、WとYが直接結合してもよいことを示す。Yは置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいナフタレン環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、ベンゾフラン環、クマリン環、クロマノン環、クロマン環、1,3-チアゾール環を、Zは $-(\text{CH}_2)_q-$ (qは0～2の整数を示す)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_r-$ (rは0～2の整数を示す)を、 R^1 は水素原子、炭素数1～4の低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、炭素数1～4の低級アルコキシホスホリル基を、 R^2 は炭素数1～4の低級アルキル基を、nは0～2の整数を示す]で表されることを特徴とするホスホン酸エステル

誘導体及び薬理学的に許容しうる塩の少なくとも一種類以上を有効成分とする細胞接着抑制剤。

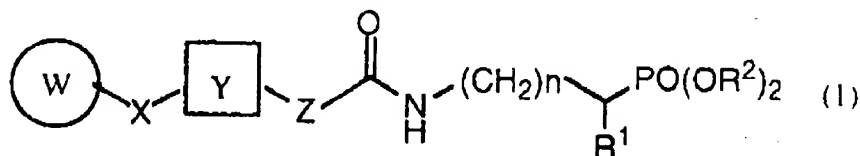
3. 一般式 (2)



[式中、Wはチアゾール環、置換されていてもよいベンゾチアゾール環、ピリドチアゾール環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、置換されていてもよいピリダジン環、置換されていてもよいフタラジン環、置換されていてもよいキノキサリン環、置換されていてもよいピリミジン環、置換されていてもよいキナゾリン環、置換されていてもよいチエノピリミジン環、置換されていてもよいベンズイミダゾール環、置換されていてもよいプリン環、置換されていてもよいインドール環を、Xは $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ (mは0～2の整数を示す)、 $-\text{CONH}-$ を示すか、WとYが直接結合してもよいことを示す。Yは置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいナフタレン環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、ベンゾフラン環、クマリン環、クロマノン環、クロマン環、1,3-チアゾール環を、Zは $-(\text{CH}_2)_q-$ (qは0～2の整数を示す)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_r-$ (rは0～2の整数を示す)を、 R^3 はヒドロキシ基、ハロゲン原子を示す]で表される化合物に一般式 (3)

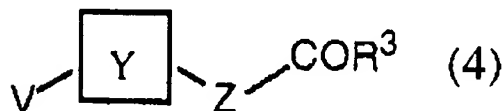


[式中、 R^1 は水素原子、炭素数1～4の低級アルコシカルボニル基、カルボキシル基、炭素数1～4の低級アルコシホスホリル基を、 R^2 は炭素数1～4の低級アルキル基を、 n は0～2の整数を示す]で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(1)



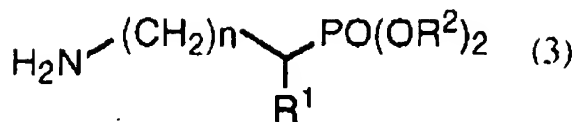
[式中、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 n は前述の通り]で表される化合物の製造方法。

4. 一般式(4)

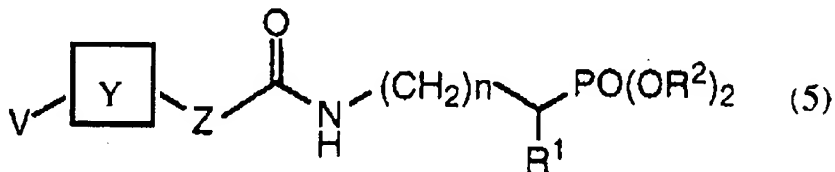


[式中、 V はアミノ基、ニトロ基を、 Y は置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいナフタレン環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、ベンゾフラン環、クマリン環、クロマノン環、クロマン環、1,3-チアゾール環を、 Z は $-(\text{CH}_2)_q-$ (q は0～2の整数を示す)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_r-$ (r は0～2の整数を示す)を、 R^3 はヒドロキシ基、ハロゲン原子を

示す]で表される化合物に一般式(3)

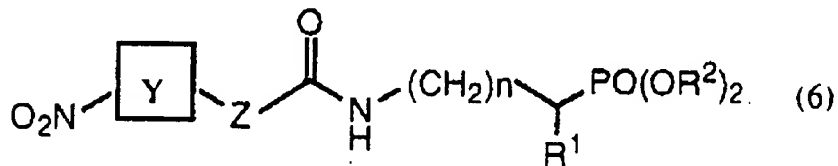


[式中、 R^1 は水素原子、炭素数1～4の低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、炭素数1～4の低級アルコキシホスホリル基を、 R^2 は炭素数1～4の低級アルキル基を、 n は0～2の整数を示す]で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(5)



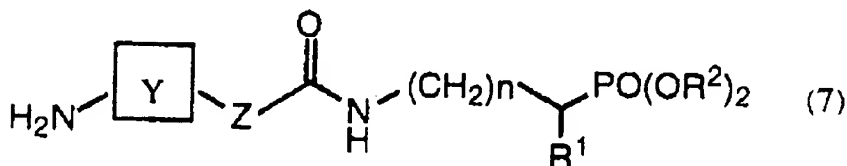
[式中、 V 、 Y 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 n は前述の通り]で表される化合物の製造方法。

5. 一般式(6)



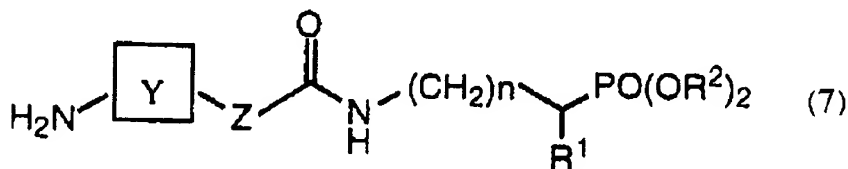
[式中、 Y は置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいナフタレン環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、ベンゾフラン環、クマリン環、クロマノン環、クロマン環、1,3-チアゾール環を、 Z は $-(\text{CH}_2)_q-$ (q は0～2の整数を示す)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、

$-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_r-$ (r は0～2の整数を示す)を、 R^1 は水素原子、炭素数1～4の低級アルコシカルボニル基、カルボキシル基、炭素数1～4の低級アルコシホスホリル基を、 R^2 は炭素数1～4の低級アルキル基を、 n は0～2の整数を示す]で表される化合物を還元することを特徴とする一般式(7)



[式中、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 n は前述の通り]で表される化合物の製造方法。

6. 一般式(7)

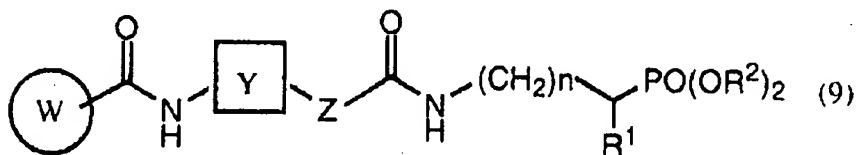


[式中、Yは置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいナフタレン環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、ベンゾフラン環、クマリン環、クロマノン環、クロマン環、1,3-チアゾール環を、Zは $-(\text{CH}_2)_q-$ (q は0～2の整数を示す)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_r-$ (r は0～2の整数を示す)を、 R^1 は水素原子、炭素数1～4の低級アルコシカルボニル基、カルボキシル基、炭素数1～4の低級アルコシホスホリ

ル基を、 R^2 は炭素数1～4の低級アルキル基を、 n は0～2の整数を示す]で表される化合物に一般式(8)

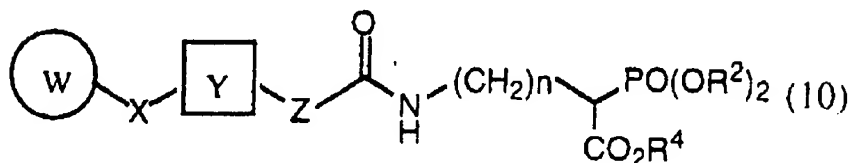


[式中、Wはチアゾール環、置換されていてもよいベンゾチアゾール環、ピリドチアゾール環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、置換されていてもよいピリダジン環、置換されていてもよいフトラジン環、置換されていてもよいキノキサリン環、置換されていてもよいピリミジン環、置換されていてもよいキナゾリン環、置換されていてもよいチエノピリミジン環、置換されていてもよいベンズイミダゾール環、置換されていてもよいプリン環、置換されていてもよいインドール環を、 R^3 はヒドロキシ基、ハロゲン原子を示す]で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(9)



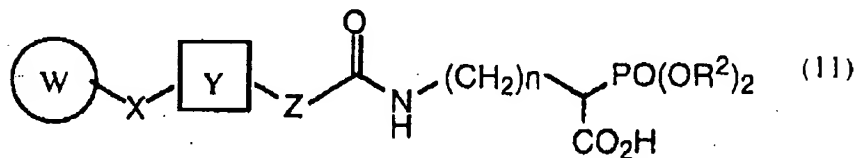
[式中、W、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 n は前述の通り]で表される化合物の製造方法。

7. 一般式(10)



〔式中、Wはチアゾール環、置換されていてもよいベンゾチアゾール環、ピリドチアゾール環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、置換されていてもよいピリダジン環、置換されていてもよいフトラジン環、置換されていてもよいキノキサリン環、置換されていてもよいピリミジン環、置換されていてもよいキナゾリン環、置換されていてもよいチエノピリミジン環、置換されていてもよいベンズイミダゾール環、置換されていてもよいプリン環、置換されていてもよいインドール環を、Xは

—NH(CH₂)_m— (mは0～2の整数を示す)、—CONH—を示すか、WとYが直接結合してもよいことを示す。Yは置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいナフタレン環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいキノリン環、ベンゾフラン環、クマリン環、クロマノン環、クロマン環、1,3-チアゾール環を、Zは—(CH₂)_q— (qは0～2の整数を示す)、—CH=CH—、—OCH₂—、—OC(CH₃)₂—、—SCH₂—、—SOCH₂—、—SO₂CH₂—、—NHCO(CH₂)_r— (rは0～2の整数を示す)を、R²、R⁴は同一または異なって炭素数1～4の低級アルキル基を、nは0～2の整数を示す〕で表される化合物を加水分解することを特徴とする一般式(11)



〔式中、X、Y、Z、R²、nは前述の通り〕で表される化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04913

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ C07F9/572, C07F9/58, C07F9/6503, C07F9/6509, C07F9/6539,
C07F9/6541, C07F9/6558, C07F9/6561, A61K31/66

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ C07F9/572, C07F9/58, C07F9/6503, C07F9/6509, C07F9/6539,
C07F9/6541, C07F9/6558, C07F9/6561, A61K31/66

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX PA	PENICAUD, Virginie et al., "New water-soluble diamine complexes as catalysts for the hydrogenation of ketones under hydrogen pressure", Eur. J. Org. Chem., 1999, No.7, p.1745-1748	1 2-3, 6-7
A	JP, 59-98099, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 June, 1984 (06.06.84) (Family: none)	1-3, 6-7
X Y	JP, 62-185092, A (Teijin Limited), 13 August, 1987 (13.08.87) & US, 4685952, A	4 5
X Y	WO, 96/40760, A2 (SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT), 19 December, 1996 (19.12.96) & EP, 835259, A1 & US, 5756066, A	4 5
Y	JP, 8-92268, A (Wakamoto Pharmaceuticals Co., Ltd.), 04 September, 1996 (04.09.96) (Family: none)	5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 December, 1999 (09.12.99)

Date of mailing of the international search report
21 December, 1999 (21.12.99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04913

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Inventions as set forth in claims are classified into the following groups:

- (1) claims 1 to 3 and 6 and 7:
inventions relating to the compounds represented by the general formula (1), a process for producing the same and utilization thereof; and
- (2) claims 4 and 5:
inventions relating to processes for producing the compounds represented by the general formula (5).

There is no special technical feature common to these groups. Such being the case, the number of inventions for international application as set forth in claims is two.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest



The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/04913

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07F9/572, C07F9/58, C07F9/6503, C07F9/6509, C07F9/6539, C07F9/6541, C07F9/6558, C07F9/6561, A61K31/66

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07F9/572, C07F9/58, C07F9/6503, C07F9/6509, C07F9/6539, C07F9/6541, C07F9/6558, C07F9/6561, A61K31/66

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X P A	PENICAUD, Virginie et al., "New water-soluble diamine complexes as catalysts for the hydrogenation of ketones under hydrogen pressure", Eur. J. Org. Chem., 1999, No. 7, p. 1745-1748	1 2-3, 6-7
A	JP, 59-98099, A (藤沢薬品工業株式会社) 6. 6月. 1984 (06. 06. 84) (ファミリーなし)	1-3, 6-7

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 12. 99

国際調査報告の発送日

21.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 4685952, A (Teijin Limited)	4
Y	11. 8月. 1987 (11. 08. 87) & JP, 62-185092, A	5
X	WO, 96/40760, A2 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT)	4
Y	19. 12月. 1996 (19. 12. 96) & EP, 835259, A1 & US, 5756066, A	5
Y	JP, 8-92268, A (わかもと製薬株式会社) 4. 9月. 1996 (04. 09. 96) (ファミリーなし)	5

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲に記載された発明はそれぞれ、

- ①請求項1～3及び6～7
一般式(1)で表される化合物、その製造方法及び用途に関する発明
- ②請求項4～5
一般式(5)で表される化合物の製造方法に関する発明

の群に区分され、それぞれの群の間には共通する特別の技術的特徴を有しない。
したがって、請求の範囲に記載されている国際出願の発明の数は2である。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。